



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

№ SU (11) 1491337 A3

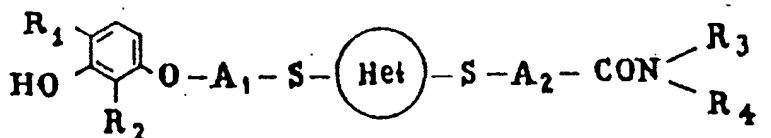
(51) 4 C 07 D 285/04//A 61 K 31/415

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГИИТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 4028351/23-04  
(62) 3979033/23-04  
(22) 24.10.86  
(23) 11.11.85  
(31) 219327/1985  
(32) 01.10.85  
(33) JP  
(46) 30.06.89. Бюл. № 24  
(71) Яmanouti Фармасьютикал Ко,  
ЛТД (JP)

(72) Кийоси Мурасае, Тосиясу Масае,  
Хироми Хара и Кенити Томиока (JP)  
(53) 547.794.3.07(088.8)  
(56) Патент Великобритании № 2058785,  
кл. C 07 C 59/90, опублик. 1981.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИ-  
ЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
(57) Изобретение относится к получе-  
нию гетероциклических соединений  
фор-лы

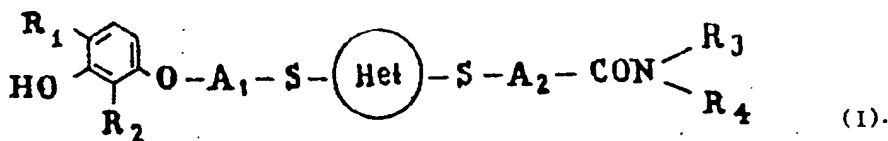


где  $\text{R}_1$  - низший ацил;  $\text{R}_2$  - низший алкил;  $\text{A}_1$  - низший алкилен; Het - остаток тиадиазола;  $\text{A}_2$  - низший алкилен;  $\text{R}_3$  - низший алкил;  $\text{R}_4$  - гидроксигруппа, которые могут использоваться в медицине для лечения различных аллергических заболеваний.

Получение целевых соединений ведут из соответствующей карбоновой кислоты и амина фор-лы  $\text{HN}(\text{R}_3)(\text{R}_4)$ , где  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  имеют указанные значения, при молярном соотношении (1,2-4): (1-1,2) в инертном органическом растворителе. 2 табл.

Изобретение относится к способу получения новых химических биологически активных соединений, в част-

ности новых гетероциклических соединений формулы



где  $\text{R}_1$  - низший ацил;  
 $\text{R}_2$  - низший алкил;  
 $\text{A}_1$  - низший алкилен;  
Het - остаток тиадиазола;  
 $\text{A}_2$  - низший алкилен;

$\text{R}_3$  - низший алкил;  
 $\text{R}_4$  - гидроксигруппа,  
являющихся антагонистами медленно реагирующего анафилактического соединения SRS - A, представляющего собой

№ SU (11) 1491337 A3

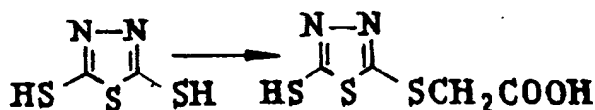
смесь лейкотриенов - липоксигеназных продуктов полиненасыщенных кислот, принимающего участие в качестве химического медиатора при быстрых гиперчувствительных реакциях в организме, а также в изменении выработки слизи, уменьшении сокращений сердца и т.д. Указанное свойство предполагает возможность применения соединений формулы (I) в медицине для профилактики и лечения различных аллергических заболеваний (например, бронхиальной астмы, аллергического насморка

и т.д.) и ишемических болезней сердца и мозга, вызываемых SRS-A.

Цель изобретения - получение новых гетероциклических соединений, проявляющих новый вид биологической активности, - антагонистов анафилактического соединения SRS-A в ряду производных тиадиазола.

Примеры получения исходных соединений, nPr означает n-пропильную группу).

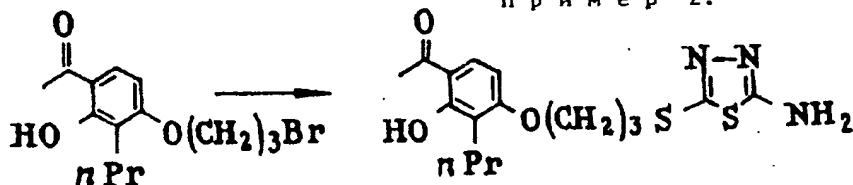
Пример 1.



После перемешивания смеси 60 г 2,5-димеркапто-1,3,4-тиадиазола, 25 г гидроокиси калия и 750 мл этанола в течение 1 ч при 70°C к смеси прибавляют 68 г этил-α-бромацетата и результирующую смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси нерастворимые соединения отфильтровывают и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К полученному таким образом остатку при-

бавляют 600 мл 10%-ного раствора гидроокиси натрия. Смесь перемешивают в течение 1 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь подкисляют, прибавляя концентрированную хлористоводородную кислоту (pH ниже 1), полученные кристаллы собирают фильтрованием, промывают водой, перекристаллизовывают из ацетона и получают 60 г [(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио] уксусной кислоты, т.пл. 170°C.

Пример 2.



Смесь 2 г 4-(3-бромпропокси)-2-окси-3-пропилацетофенона, 1,6 г 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола, 1,6 г карбоната калия и 20 мл N,N-диметилформамида перемешивают в течение 1 ч при 20-30°C и после прибавления 100 мл воды к полученной реакционной смеси продукт экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния, а затем растворитель отгоняют. Полученный остаток наносят на хроматографическую колонку с силикагелем и элируют толуолом, получая

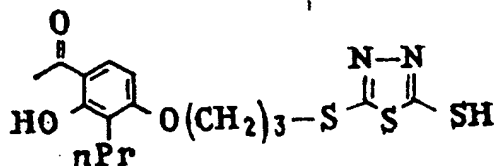
2,3 г 4-{3-[(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]пропокси}-2-окси-3-пропилацетофенона, т.пл. 144-145°C.

Вычислено, %: C 52,29; H 5,76; N 11,43; S 17,45.

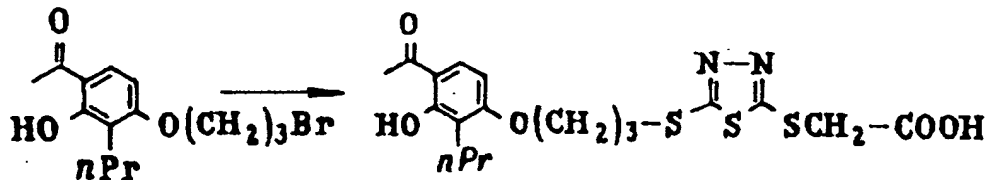
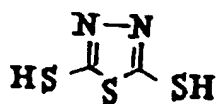
$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$

Найдено, %: C 52,09; H 5,71; N 11,58; S 17,61.

По описанной методике получают целевое соединение 2-окси-4-{3-[(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]пропокси}-3-пропилацетофенон, т.пл. 127-129°C.



из исходного соединения



Смесь 3,1 г 4-(3-бромпропокси)-2-окси-3-пропилацетофенона, 2,4 г [(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]уксусной кислоты, 3 г карбоната калия и 30 мл N,N-диметилформамида перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. После прибавления 150 мл воды к полученной реакционной смеси продукт экстрагируют этилацетатом. Отделенный водный слой подкисляют 10%-ной хлористоводородной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния, растворитель отго-

Вычислено, %: C 49,97; H 5,24; N 7,28; S 25,02.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$

Найдено, %: C 50,00; H 5,33; N 7,19; S 24,82.

Пример 3.

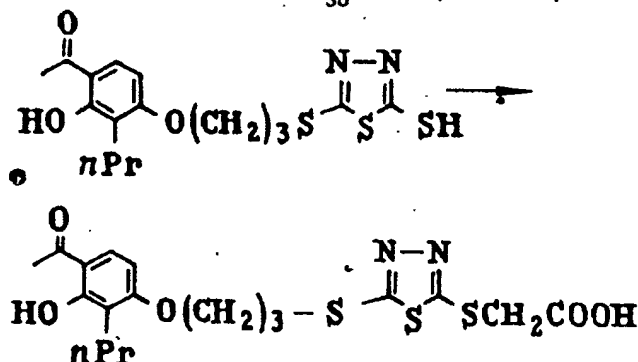
няют при пониженном давлении и получают твердое соединение. Последнее перекристаллизовывают из этанола и получают 2,5 г [(5-{[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)пропил]тио}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]уксусной кислоты, т.пл. 129-130°C.

Вычислено, %: C 48,85; H 5,01; N 6,33; S 21,74.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$

Найдено, %: C 48,78; H 5,13; N 6,29; S 21,49.

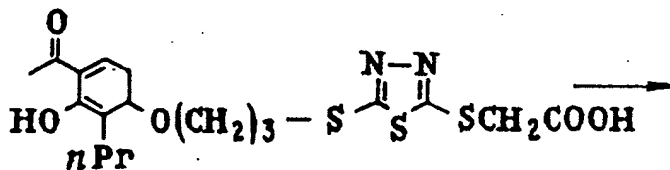
Пример 4.

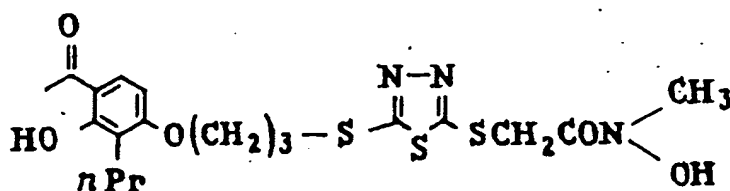


По методике, описанной в примере 3, с использованием в качестве исходных соединений 100 мг 2-окси-4-{[-(5-меркапто-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]пропокси}-3-пропилацетофенона, полученного в примере 2, и 40 мг бромуксусной кислоты получают 70 мг

[(5-{[3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)пропил]тио}-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио]уксусной кислоты. Полученное соединение обладает теми же свойствами, что и соединение, полученное в примере 3.

Пример 5.





К смеси 0,5 г [(5- {3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)пропил}тио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил}тио]уксусной кислоты, 0,23 г дициклогексилкарбоди- 15 имида, 0,14 г 1-оксибензотриазола и 50 мл тетрагидрофурана прибавляют смесь 0,27 г хлористоводородной соли N-метилоксиамина, 0,3 г триэтиламина и 5 мл N,N-диметилформамида и результирующую смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После этого нерастворимые соединения отфильтровывают и полученный 20 фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К полученному остатку прибавляют 100 мл этилацетата и смесь последовательно промывают водой, разбавленным водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. К полученному остатку прибавляют 25 этилацетат, нерастворимые соединения отфильтровывают, а полученный 30 фильтрат концентрируют. Полученный остаток перекристаллизовывают из смеси толуола и n-гексана и получают 0,18 г 2- [(5- {3-(4-ацетил-3-окси-2-пропилфенокси)пропил}тио)-1,3,4-тиадиазол-2-ил}тио]-N-окси-N-метилацетамида, т.пл. 97-99°C.

Вычислено, %: N 8,91.

$C_{19}H_{25}N_3S_3$

Найдено, %: N 9,06.

Соединения по изобретению общей формулы (I) являются сильными антагонистами по отношению к действию SRS-A и, следовательно, пригодны для профилактики и лечения различных 35 аллергических заболеваний (например, бронхиальной астмы, аллергического насморка, уртикарии и пр.), вызываемых SRS-A, а также ишемических болезней сердца и ишемических болезней мозга, воспалений и пр., вызываемых SRS-A.

Кроме того, предлагаемые соединения включают в себя наряду с соеди-

нениями, обладающими антагонистической активностью по отношению к действию SRS-A, также соединения, обладающие активностью, ингибирующей выработку и выведение SRS-A, и бронходилаторным действием наряду с указанной активностью. Предлагаемые соединения пригодны также в качестве про- 20 тивоязвенных агентов.

Ингибирование сокращений илеума и трахеи, вызываемых SRS-A и LTD<sub>4</sub> у морских свинок.

Методика. Самцов морской свинки 25 Хартлей, весящих 500-700 г, забивают ударом по сердцу. Полоски илеума и трахеи, полученные по методике Constantine (1965), ставят под растягивающей нагрузкой 1,0 г в ванну для 30 изолированных органов, содержащую 10 мл раствора Тироде, уравновешенного по отношению к смеси 95% кислорода и 5% углекислого газа при 37°C. Ткани доводят до равновесного состояния в течение 60 мин. В течение этого 35 периода раствор Тироде меняют каждые 15 мин и растягивающую нагрузку доводят до 1,0 г. Усиле, развиваемое тканями, измеряют изометрически и с помощью линейного преобразователя и записывают на приборе Reticorder. Сократительную реакцию илеума на субмаксимальную концентрацию 40 SRS-A (полученного из легких морской свинки) и сократительную реакцию трахеи на концентрацию LTD<sub>4</sub>, равную 10<sup>-8</sup> М, измеряют при отсутствии, а затем в присутствии различных концентраций испытуемых соединений. Соединения инкубируют в течение 20 мин. 45

При испытании соединения по примеру 5 на ингибирование сокращений илеума наблюдают снижение реакции илеума морской свинки на введение SRS-A ИК<sub>50</sub> до 1,6 x 10<sup>-7</sup> М.

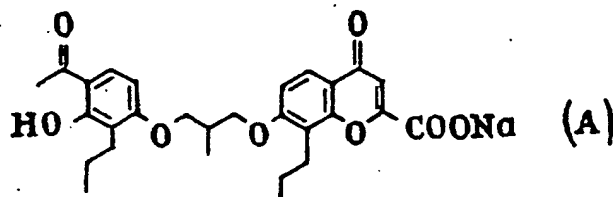
При испытании соединения по примеру 5 на ингибирование сокращений трахеи наблюдают снижение реакции трахеи морской свинки на введение

$LD_{50}$  ИК<sub>50</sub> (концентрация, ингибирующая реакцию на 50%) до  $4,2 \cdot 10^{-7}$ .

Токсичность. Минимальная летальная доза, определенная в случае орального введения предлагаемого соединения мышам и крысам в каждом случае, равна более 1000 мг/кг.

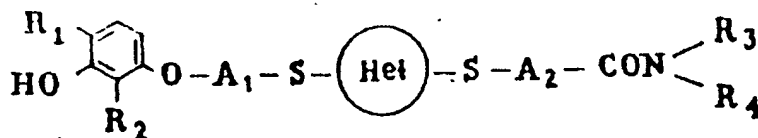
Для ограничения динамической роли SRS-A и для модулирования его действия при карнозных патологических состояниях желательно иметь специфический и активный *in vivo* рецепторный антагонист. Кроме того, с клинической точки зрения желательно получить орально активное соединение.

Соединение FPL 55712 (соединение формулы А) проявляет потенциальную анти-SRS-A-активность в изолированных тканях и является аналогом соединений формулы (I). Однако его период биологического полураспада очень короток и оно очень плохо усваивается орально.

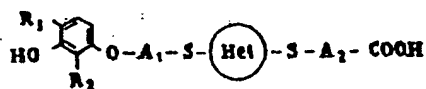


Новые соединения формулы I в сравнении с аналогом формулы А обладают более высокой абсорбционной способностью при оральном введении, вследствие чего они обладают пролонгированным действием в сравнении с аналогом.

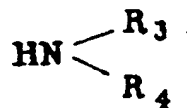
Формула изобретения  
Способ получения гетероциклических соединений формулы



где  $R_1$  - низший ацил;  
 $R_2$  - низший алкил;  
 $A_1$  - низший алкилен;  
Het - остаток тиадиазола;  
 $A_2$  - низший алкилен;  
 $R_3$  - низший алкил;  
 $R_4$  - гидроксигруппа,  
отличающийся тем, что карбоновую кислоту формулы



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $A_1$ ,  $A_2$  и Het имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с амином формулы



где  $R_3$  и  $R_4$  имеют указанные значения, при их молярных соотношениях (1,2-1): (1-1,2) в инертном органическом растворителе.

Составитель Н. Капитонова

Редактор М. Петрова Техред Л. Сердюкова

Корректор А. Козориз

Заказ 3764/58

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101